

Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Бабаевой Аиды Руфатовны на диссертационную работу Авдеевой Анастасии Сергеевны «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) по специальности 14.01.22 – ревматология и 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология.

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии, заболевание поражает лиц преимущественно трудоспособного возраста и имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию, приводящему к резкому снижению качества жизни и инвалидизации больных. С введением в клиническую практику новых высокотехнологичных методов лечения, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), появилась реальная возможность активно воздействовать на темпы прогрессирования РА, уменьшить вероятность развития серьезных осложнений и в ряде случаев добиться ремиссии заболевания.

Поражение суставов при РА, проявляющееся пролиферацией синовиальной ткани и деструктивными изменениями, является сложным процессом в развитии которого принимают участие все элементы иммунной системы, включая Т и В лимфоциты, антиген-презентирующие клетки (В-клетки, макрофаги, дендритные клетки), которые синтезируют широкий спектр медиаторов воспаления и тканевой деструкции. Фундаментальный

механизм развития РА связан с нарушением баланса между продукцией «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов, которые синтезируются различными «иммунными» и «неиммунными» клетками, и вызывают поляризацию иммунного ответа по Th1 и Th17 типам. Вместе с тем, РА можно рассматривать в качестве классического В-клеточного аутоиммунного заболевания, наиболее характерным проявлением которого является синтез широкого спектра аутоантител с различной специфичностью, обнаруживаемых более, чем у 90% пациентов РА. Кроме того, В-клетки участвуют в ко-стимуляции Т-клеток, вызывают активацию остеокластов (ОК) и синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов (ФНО- α , лимфотоксин, ИЛ-6 и др). Наиболее характерными для РА аутоантителами являются ревматоидные факторы (РФ) IgG, IgM и IgA изотипов, реагирующие с Fc-фрагментом молекулы IgG, и аутоантитела, реагирующие с антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является пост-трансляционная модификация (цитруллинирование, карбамилирование, ацетилирование, перекисное окисление и др.). Основное значение придают цитруллинированию. Гиперпродукция антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) (особенно в комбинации с IgM и IgA РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов, экстра-артикулярными (системными) проявлениями, риском общей летальности, связанной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь, кардиоваскулярных осложнений, «резистентностью» или напротив, «чувствительностью» к фармакотерапии.

Современные противоревматические препараты позволяют эффективно подавлять воспалительный процесс и в значительной мере сдерживать прогрессирование болезни, однако их потенциал может быть реализован в полной мере лишь при использовании соответствующей стратегии терапии. Регулярный контроль активности заболевания является ключевым компонентом ведения больных РА. По мере прогрессирования заболевания выраженность и удельная значимость отдельных проявлений может

существенно меняться. Среди них нет единственного параметра, который мог бы дать адекватное представление о степени активности заболевания в целом. Поэтому для более объективной оценки активности целесообразно использовать сочетание нескольких признаков, характеризующих разные стороны патологического процесса. В связи с этим, работа Авдеевой А.С., посвященная изучению роли широкого спектра молекулярных и клеточных биомаркеров в патогенезе РА, оценке активности и тяжести заболевания в сопоставлении с клиническими и инструментальными данными представляется крайне актуальной и своевременной. Автором сформулированы цели и задачи исследования, позволяющие комплексно решить поставленную проблему.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выбор цели исследования является убедительно обоснованным. В качестве ведущего направления работы А.С. Авдеевой была использована концепция изучения вклада широкого спектра клеточных и молекулярных биомаркеров в патогенез заболевания, влияния их на активность и тяжесть заболевания, а также оценки их предиктивного значения на основании проспективного наблюдения.

Задачи диссертационного исследования сформулированы корректно, методы исследования, предназначенные для их решения, современные, обладают достаточной информативностью и надежностью.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту, обоснованы достаточным объемом проведенных исследований и адекватными поставленным задачам методами статистической обработки.

Достоверность научных положений, выносимых на защиту, обусловлена достаточным объемом клинического материала (232 пациента), длительностью проспективного наблюдения, которая составила 1 год. Исследование Авдеевой Анастасии Сергеевны выполнено на современном научно-методическом уровне. Автором были применены современные методы лабораторной и

инструментальной диагностики, включая методы проточной цитометрии, мультиплексного анализа, иммунофелометрии, электрохемилюминисценции, иммуноферментного анализа, УЗИ суставов кистей и стоп с технологией энергетического доплеровского картирования. Автором анализировался широкий спектр клеточных (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD16+CD56+ лимфоцитов, CD19+ В-лимфоцитов) и молекулярных (острофазовые показатели, аутоантитела, маркеры деструкции костной ткани, показатели цитокинового профиля) биомаркеров. Большое внимание было сосредоточено на изучение уровня и функциональной активности CD4+CD25+CD127-FOXP3+ Т-рег. лимфоцитов, что позволило автору выявить клинически значимые закономерности и сформулировать основные выводы.

Клиническое значение научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации, подтверждается соответствующими актами о внедрении основных результатов в клинику ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", ГУЗ «Тульская областная клиническая больница», ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» Министерства обороны Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тульский государственный университет».

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Новизна работы и результатов проспективного наблюдения за репрезентативной когортой пациентов с ранней и развернутой клинической стадией РА заключается в раскрытии ключевых механизмов развития РА, связанных с нарушением функции регуляторных Т-лимфоцитов. Автором впервые было продемонстрировано значительное снижение уровня данной клеточной субпопуляции у пациентов с ранним и развернутым РА по сравнению со здоровыми донорами.

При изучении содержания различных аутоантител в сыворотках пациентов с РА, автором были выделены наиболее значимые показатели, коррелирующие с активностью заболевания, развитием деструктивных изменений в суставах, а также перспективные прогностические маркеры.

Впервые была продемонстрирована важная роль ММП-3 в качестве предиктивного маркера эффективности терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами.

В результате оценки показателей цитокинового профиля (уровня про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста) было продемонстрировано сходное влияние на эти показатели различных классов лекарственных препаратов (метотрексата, анти-В клеточной терапии и ингибитора рецепторов ИЛ-6), и отличная динамика при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли- α , что имеет бесспорно важное значение при выборе лечебной тактики.

Сопоставление данных инструментальных методов исследования с уровнем лабораторных биомаркеров позволило выявить наиболее значимые показатели, ассоциирующиеся с воспалением суставов по данным УЗИ – это ММП-3 и ИЛ-6, мониторинг которых имеет важное значение для более полной оценки активности заболевания.

Практические рекомендации основываются на полученных результатах диссертационного исследования, отличаются новизной, и, несомненно, станут полезным руководством в выборе тактики для врачей разных терапевтических специальностей.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Материал диссертационного исследования Авдеевой А.С. изложен в 38 оригинальных статьях и 8 литературных обзорах, из которых 43 статьи - в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов

диссертационных исследований, обсужден при представлении данных на российских и международных конференциях, по материалам которых опубликовано 39 тезисов. Автором подготовлено 2 главы в монографии. Все вошедшие в исследование данные полностью отражены в печатных работах. Автореферат в полной мере соответствует содержанию и структуре диссертации и включает фактический материал, на котором базируются основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Авдеевой А.С. является законченным научно-квалификационным трудом, имеет традиционную структуру и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации представлен на 311 страницах. Указанные в работе литературные источники современны, количество их достаточно (всего 515) и соответствуют как теме, так и направлению исследования. Диссертация иллюстрирована 59 таблицами и 38 рисунками.

Во введении обоснована актуальность и оценена изученность рассматриваемой проблемы. Цель исследования сформулирована четко, задачи соответствуют поставленной цели. Раскрыта научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Указаны сведения об апробации и личный вклад автора.

Первая глава (обзор литературы) представлена на 52 страницах и содержит информацию о современных данных, касающихся патогенеза РА, роли в нем молекулярных и клеточных биомаркеров. Обсуждаются вопросы современной терапии заболевания, место биоаналогов в клинической практике. Большое внимание уделяется недостаткам общепринятых методов оценки активности заболевания, что является еще одним доказательством актуальности поиска новых биомаркеров, отражающих активность и тяжесть РА.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена принципам отбора больных в исследование, критериям включения и исключения пациентов, описанию лабораторных и инструментальных методов диагностики. Следует отметить, что материал охарактеризован достаточно подробно и структурно. В работу включено 232 пациента с ранней и развернутой стадией РА. Протокол, представленный в данной главе, позволяет в полной мере оценить методику проведения исследования. Для статистической обработки результатов использовались современные и надежные методы статистики.

Третья глава посвящена описанию полученных результатов и состоит из трех подглав, в которых отдельно анализируются клеточные и молекулярные биомаркеры у пациентов с РА, роль УЗ методов диагностики активности заболевания. На основании тщательного анализа полученных результатов, в том числе и на разных группах больных были выделены потенциальные предикторы эффективного ответа на терапию ГИБП. Большое внимание уделяется сравнению иммунологических эффектов оригинальных ГИБП и их биоаналогов.

В обсуждении результатов исследования комплексно проанализированы собственные результаты и сопоставлены с данными литературы. Проведено обобщение и осмысление полученных результатов.

Выводы полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертации, обоснованы и вытекают из результатов исследования. Практические рекомендации сформулированы четко и конкретно, реально выполнимы в клинической практике врача.

Содержание автореферата полностью отражает все основные положения диссертации.

В целом, работа выполнена добросовестно и представляет несомненную ценность для практических ревматологов в решении сложных вопросов ведения пациентов с РА, а также и теоретическую значимость, заключающуюся в раскрытии молекулярных механизмов развития РА, что дает предпосылки для разработки новых методов терапии заболевания.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Однако, в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. Каковы патогенетические механизмы влияния меторексата и ритуксимаба на содержание и активность регуляторных Т-лимфоцитов?
2. Как Вы объясняете тот факт, что под влиянием терапии ритуксимабом уровень антител к цитруллинированному виментину снижался, а к цитруллинированному пептиду нет? В чем причина этого феномена?
3. Можно ли на основании полученных Вами данных выделить наиболее специфичный профиль иммунологических маркеров отдельно для раннего РА и развернутого РА и в связи с этим предложить наиболее эффективные схемы лечения при раннем и развернутом РА.

Следует подчеркнуть, что заданные вопросы носят уточняющий характер, они не снижают безусловной научно и практической значимости полученных автором результатов.

Заключение:

Диссертационная работа Авдеевой Анастасии Сергеевны на тему «Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита», представленная на соискание степени доктора медицинских наук, выполненная при научном консультировании д.м.н., профессора, академика РАН Насонова Евгения Львовича, является законченной научно-квалификационной работой, в которой предложено решение важной, актуальной проблемы современной ревматологии по оценке иммунологических нарушений, возникающих при РА, для объективизации активности и прогноза заболевания.

По актуальности темы исследования, новизне полученных результатов, научной и практической значимости, методическому уровню, объему материала, диссертация соответствует критериям «Положения о порядке

присуждения ученых степеней» (пп.9-14), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 с изменениями, утвержденными в Постановлении Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 29.05.2017г. №650, от 28.08.2017г. №1024, от 01.10.2018г. №1168 в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Авдеева А.С. заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.22 «Ревматология» и по специальности 14.03.09 – «Клиническая иммунология, аллергология».

«8» авг 2020 г.

Официальный оппонент:
заведующий кафедрой факультетской терапии
Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ
доктор медицинских наук, профессор



Аида Руфатовна Бабаева

Подпись профессора Бабаевой А.Р. заверяю

**Ученый секретарь ФГБОУ ВО ВолГМУ
Доктор мед. наук профессор**



А.А.Воробьев